

L1 ANSWER 2 OF 2 WPINDEX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN  
AN 1998-046896 [05] WPINDEX  
DNC C1998-016034

TI Dermal cosmetic composition - comprises adenosine 3',5'-cyclic phosphate  
(cAMP) derivative, useful for improving rough skin and wrinkles caused by  
cutaneous ageing.

DC B02 D21 E11

PA (KIKK) KIKKOMAN CORP

CYC 1

PI JP 09295915 A 19971118 (199805) \* 10 A61K007-00 <--

ADT JP 09295915 A JP 1996-129295 19960426

PRAI JP 1996-129295 19960426

IC ICM A61K007-00

ICS A61K007-48; A61K031-70; C07H019-213

/ BINARY DATA / TANAKAJ001.TIF

AB JP 09295915 A UPAB: 19980202

Dermal cosmetic composition comprises at least one adenosine 3',5'-cyclic  
phosphate (cAMP) derivative of formula (I). R1, R2 = 1-6C alkyl; or R1 =  
H, and R2 = 1-10C alkyl; and A = H, alkali metal, NH3 or organic amine.

USE - The composition is useful for preventing and improving rough  
skin and wrinkles caused by cutaneous aging.

ADVANTAGE - The composition has excellent moisturising effect and  
storage stability.

Dwg.0/1

FS CPI

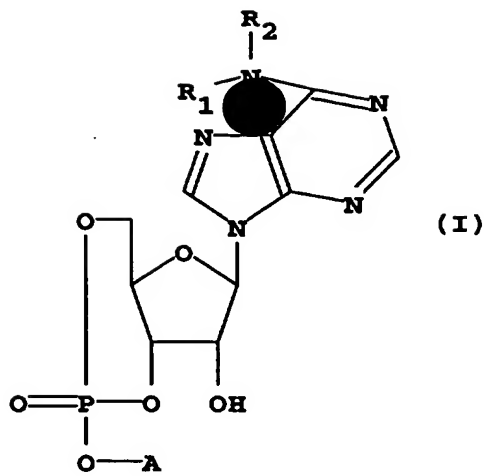
FA AB; GI; DCN

MC CPI: B04-B03B; B14-N17; D08-B09A; E05-G07

START LOCAL KERMIT RECEIVE PROCESS

BINARY DATA HAVE BEEN DOWNLOADED TO MULTIPLES FILES 'IMAGEnnn.TIF'

BEST AVAILABLE COPY



**PARTIAL TRANSLATION OF  
JAPANESE UNEXAMINED PATENT APPLICATION NO. 1997-295915**

[0035] Example 4 (preparation of creams)

Skin cosmetics (creams) comprising the components shown in Table 6 were prepared as follows:

[0036]

[Table 6]

(Cream)

Table 6

Components	First invention	Second invention	Third invention
1. Stearyl alcohol	7.0	7.0	7.0
2. Stearic acid	2.0	2.0	2.0
3. Squalane	7.0	7.0	7.0
4. 2-Octyldodecyl alcohol	6.0	6.0	6.0
5. Polyoxyethylene (25 moles) cetylalcohol ether	3.0	3.0	3.0
6. Glyceryl monostearyl ether	2.0	2.0	2.0
7. Propylene glycol	5.0	5.0	5.0
8. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -diethyl cAMP Na	0.1	-	-
9. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -dibutyl cAMP Na	-	0.1	-
10. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -ethyl, butyl-cAMP Na	-	-	0.1
11. Flavor	Suitable amount	Suitable amount	Suitable amount
12. Ascorbic acid	0.05	0.05	0.05
13. Ethylparaben	0.3	0.3	0.3
14. Purified water	Balance	Balance	Balance

Note: The amounts in Table 6 are expressed as W/W%.

[0037] A detailed description is given below.

Initially, Components 7 and 8 of Table 6 were added to Component 14, and the mixture was heated to and held at 70°C (aqueous phase). The components other than the above Components were dissolved under heat, excluding Component 11, and the temperature was held at 70°C (oil phase). The oil phase was added to the aqueous phase for pre-emulsification. Using a homomixer, the pre-emulsified substance was then made homogenous, Component 11 was added thereto while stirring, and

the resulting mixture was cooled to 30°C, yielding the cream of the first invention. The same procedure was repeated except that Component 9 or Component 10 was used instead of Component 8, yielding the second invention and the second invention, respectively, thereby producing the cosmetic cream of the invention.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-295915

(43) 公開日 平成9年(1997)11月18日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00 7/48 31/70	ADA ADT		A 6 1 K 7/00 7/48 31/70	F ADA ADT
C 0 7 H 19/213			C 0 7 H 19/213	
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 10 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-129295

(22) 出願日 平成8年(1996)4月26日

(71) 出願人 000004477

キッコーマン株式会社  
千葉県野田市野田339番地

(72) 発明者 岩崎 利郎

岐阜県本巣郡北方町加茂308-101-301

(72) 発明者 片岡 茂博

千葉県野田市野田339番地 キッコーマン  
株式会社内

(72) 発明者 山次 信幸

千葉県野田市野田339番地 キッコーマン  
株式会社内

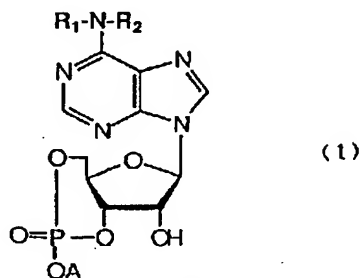
(54) 【発明の名称】 皮膚化粧料

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の老化による小じわ及び肌荒れを防止、改善し、皮膚に潤いや平滑性を与えるなどの美肌効果を有する皮膚化粧料を提供する。

【解決手段】 次の一般式 (1)

【化1】

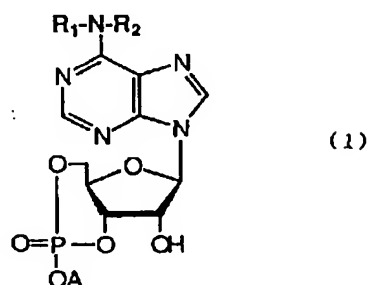


〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は、炭素数1から6のアルキル基であり、また、 $R_1$ が水素原子のとき、 $R_2$ は、炭素数1から10のアルキル基であり、Aは水素原子、アルカリ金属、アンモニア又は有機アミンである〕で表されるアデノシン3', 5'-環状リン酸誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有する皮膚化粧料。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記的一般式(1)

【化1】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は、炭素数1から6のアルキル基であり、また、 $R_1$ が水素原子のとき、 $R_2$ は、炭素数1から10のアルキル基であり、Aは水素原子、アルカリ金属、アンモニア又は有機アミンである〕で表されるアデノシン3', 5'-環状リン酸誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【請求項2】 請求項1記載の $R_1$ 、 $R_2$ が、炭素数2から4のアルキル基である、請求項1記載の皮膚化粧料。

【請求項3】 請求項1記載の $R_1$ が水素原子のとき、 $R_2$ が炭素数3から7のアルキル基である、請求項1記載の皮膚化粧料。

【請求項4】 請求項1記載のアデノシン3', 5'-環状リン酸誘導体を有効成分として0.001~3W/W%含有する、請求項1記載の皮膚化粧料。

【請求項5】 アデノシン3', 5'-環状リン酸誘導体が、ナトリウム、カリウム又はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩である、請求項1記載の皮膚化粧料。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の肌荒れ、皮膚の老化による小じわなどの防止及び改善に有効で、さらに肌に潤いや平滑性を与える美肌効果を奏する皮膚化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】肌は、温度、湿度、紫外線などの環境条件や、疾病、ストレス、食事などにより影響を受けて肌荒れを生じたり、また加齢とともに肌を守る機能が減退し、皮膚が老化するなどの現象が現れる。特に太陽光線や加齢に伴い、皮膚は柔軟性や弾力性の低下、しわ、たるみ、くすみ、しみの増加、あるいは乾燥して潤いのない荒れた状態になる。また、皮膚中のコラーゲンは、加齢に伴いその量が減少(Shuter S., Br. J. Dermatol., Vol. 93, 629, 1975 参照)し、これがしわやたるみの原因になっているものと考えられる。

【0003】このような皮膚の肌荒れの防止、改善及び

皮膚の老化防止などのために種々の組成物や方法、例えばサイコサポニンを化粧品などに0.001~5重量%含有させる皮膚賦活外用剤(特開昭61-7216号公報)、皮膚化粧料中に $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸を0.05~2.0重量%配合する皮膚化粧料(特開昭62-255405号公報)などが提案されているが、その効果の点で必ずしも満足し得るものではなかった。また、アデノシン3', 5'-環状リン酸(以下、cAMPという)のN<sup>6</sup>及び2'-Oの位置がアシル基であるアシルcAMP誘導体を用いる化粧品(特公昭49-25333号公報)などが提案されているが、効果が十分でなく、またこのアシル体は不安定であり、分解により不快臭を発生するなどの欠点を有しており実用性に乏しかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、皮膚の肌荒れ防止、改善及び皮膚の老化を防ぎ、皮膚のしわの発生を抑制または防止し、肌に潤いをもたらす効果に優れた、しかも安定で不快臭を発生しない皮膚化粧料を提供することを目的としてなされたものである。

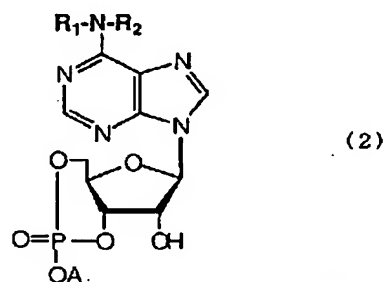
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、特定のcAMP誘導体が、優れたコラーゲン生成促進作用を有し、皮膚細胞を賦活すること、そして該cAMP誘導体を、一般に用いられる化粧用組成成分に配合して含有させることにより、肌荒れ及び老化を防止し、皮膚に潤いを与えるなどの効果が得られること、また該cAMP誘導体は、安定性に優れ、保存又は使用の際に不快な臭いを発しないことなどを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、次の一般式

(2)

【0006】

【化2】



【0007】〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は、炭素数1から6のアルキル基であり、また、 $R_1$ が水素原子のとき、 $R_2$ は、炭素数1から10のアルキル基であり、Aは水素原子、アルカリ金属、アンモニア又は有機アミンである〕で表されるアデノシン3', 5'-環状リン酸誘導体の少なくとも1種を有効成分として含有することを特徴とする皮膚化粧料である。

【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。本発明の皮膚化粧料は、化粧料に一般に用いられる適宜な皮膚外用又は皮膚化粧用組成成分、例えば油分、保湿剤、紫外線吸収剤・散乱剤、アルコール類、界面活性剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料、水などの成分に、前記一般式(2)で表されるcAMP誘導体を有効成分として、含有させることによって得ることができる。

【0009】本発明の皮膚化粧料に含有させる有効成分としては、前記一般式(2)で表されるcAMP誘導体において、 $R_1$ 、 $R_2$ は、炭素数1から6のアルキル基であり、例えば直鎖状若しくは分岐状のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基などの組合せが挙げられる。そして $R_1$ と $R_2$ が同じであるときは、特に炭素数が2～4であるエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどのアルキル基、すなわち $N^6$ 、 $N^6$ -ジエチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジプロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジイソプロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジブチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジイソブチルcAMPなどが、また $R_1$ と $R_2$ が互いに異なるときは、特に $N^6$ 、 $N^6$ -エチル、プロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -エチル、イソプロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -エチル、ブチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -エチル、イソブチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -プロピル、イソプロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -プロピル、ブチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -プロピル、イソブチルcAMPなどが好ましい。また、前記一般式(2)で表されるcAMP誘導体において、 $R_1$ が水素原子のとき、 $R_2$ は、炭素数1から10のアルキル基であり、例えば直鎖状若しくは分岐状のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、イソヘブチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシルなどのアルキル基である。これらのうち、特に炭素数が3～7のプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、イソヘブチルなどのアルキル基、すなわち $N^6$ -プロピルcAMP、 $N^6$ -イソプロピルcAMP、 $N^6$ -ブチルcAMP、 $N^6$ -イソブチルcAMP、 $N^6$ -ペンチルcAMP、 $N^6$ -イソペンチルcAMP、 $N^6$ -ヘキシルcAMP、 $N^6$ -イソヘキシルcAMP、 $N^6$ -ヘブチルcAMP、 $N^6$ -イソヘブチルcAMPなどが好ましい。前記したこれらの成分は、コラーゲンの生成促進作用や小じわ、肌荒れの防止、改善あるいは皮膚の潤い、平滑性を付与するなど特に優れた美肌効

果を有するので好ましい。

【0010】そして前記一般式(2)のcAMP誘導体において、Aが水素原子のほか、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ塩及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、トリエチルアミンなどのアミン塩であるものも使用できる。

【0011】本発明に用いる多くのcAMP誘導体は公知の化合物であり、 $N^6$ -アルキルcAMP誘導体、例えば $N^6$ -ブチルcAMPは、cAMPのトリブチルアミン塩をn-ブチルアルデヒドと還元剤を用いて還元アルキル化反応により得られる(特開昭60-239496号公報参照)。また、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジアルキルcAMP誘導体( $R_1$ 、 $R_2$ が同じのとき)、例えば $N^6$ 、 $N^6$ -ジプロピルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジブチルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジヘキシルcAMP、 $N^6$ 、 $N^6$ -ジイソブチルcAMPなどは、2'-O-トシルcAMPを水素化ナトリウム存在下でハロゲン化アルキルと処理した後、アルカリ性条件下でトシル基を脱保護して得ることができる(特開平3-83995号公報参照)。さらにまた、 $R_1$ 、 $R_2$ が互いに異なるアルキルcAMP誘導体は、2'-O-トシルcAMPにアルデヒドと還元剤を作用させて $N^6$ -アルキル-2'-O-トシルcAMPとし、これに水素化ナトリウム存在下でハロゲン化アルキルと処理し、対応する $N^6$ 、 $N^6$ -ジアルキル-2'-O-トシルcAMPとし、これをアルカリ性条件下でトシル基を脱保護して得ることができる(特開平3-81285号公報参照)。前記のcAMP誘導体の合成法の一例を以下に示す。

#### 【0012】＜合成例-1＞

( $N^6$ -ペンチルcAMPの製造) cAMPのトリブチルアミン塩5.0gを酢酸100mlに溶解し、バレルアルデヒド10.6mlを添加し、50℃に加熱下で攪拌した。次いでシアノ水素化ほう素ナトリウム3.1gを含んだジメチルホルムアミド6mlを加え、6時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え、溶媒を減圧留去したのち、残渣を少量の水に溶解し、塩酸でpH2に調整し、活性炭カラムに吸着させ、水洗後、メタノール/水/28%水酸化アンモニウム(容量比10:10:1)で溶出する区分を減圧乾固した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、25%メタノール/クロロホルム溶出部より上記化合物のアンモニウム塩2.3gを得た。これを水-メタノールに溶解し、2N-塩酸でpH2に調整し、 $N^6$ -ペンチルcAMP1.8gを得た。

UV:  $\lambda_{max}$  2N NaOH ( $\epsilon$ ) nm: 267 (16700)

元素分析値:  $C_{15}H_{22}N_5O_6P \cdot 3/2H_2O$ として

	C	H	N
実測値(%)	42.01	5.66	16.23
計算値(%)	42.26	5.91	16.43

【0013】＜合成例－2＞（N<sup>6</sup>－ヘプチルcAMPの製造）cAMPのトリブチルアミン塩5.0gを酢酸100mlに溶解し、ヘプチルアルデヒド10.5mlを添加し、50℃に加熱下で攪拌した。次いでシアノ水

UV:  $\lambda_{\max}$  2N NaOH ( $\epsilon$ ) nm: 268 (17200)

元素分析値: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>P · 1/2 H<sub>2</sub>Oとして

	C	H	N
実測値 (%)	46.68	6.07	16.02
計算値 (%)	46.76	6.24	16.05

【0014】このようにして得た前記の一般式(2)で表されるcAMP誘導体を、単独又はそれら誘導体の一種以上を併用して、皮膚外用又は皮膚化粧用組成成分に含有させることにより、コラーゲンの生成促進作用を有し、肌の老化による小じわ及び肌荒れなどの防止、改善に有効であり、肌に潤いや平滑性を与える美肌効果を長期にわたり発揮でき、しかも保存又は使用時にも安定で、悪臭のない実用的な皮膚化粧料とすることができ

る。

【0015】本発明において用いられる前記の皮膚外用又は皮膚化粧用組成成分は、皮膚用に用いることができるものであればいかなるものでもよく、例えば油分としては、オリーブ油、ホホバ油、サフラワー油、ツバキ油、ミント油、硬化油などの油脂類、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリンなどのロウ類、流動パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリン、ワセリンなどの炭化水素類、ステアリン酸、ラノリン酸、オレイン酸などの脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オクチルドデシルアルコールなどのアルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オクチルドデシルなどのエステル類などを挙げることができる。保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコールなどを、また紫外線吸収剤・散乱剤としては、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート、酸化チタン、カオリン、タルクなどが挙げられる。アルコール類としては、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられる。界面活性剤としては、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミンなどのアニオン界面活性剤、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウムなどのカチオン界面活性剤、レシチンなどの両性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンモノオレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンラノリンなどの非界面活性剤などを挙げることができる。抗酸化剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸などを、またキレート剤としては、エデト酸二ナトリウム、

素化ほう素ナトリウム2.5gを含んだジメチルホルムアミド6mlを加え、6時間攪拌した。合成例-1と同様の方法で後処理して無色粉状のN<sup>6</sup>－ヘプチルcAMP 2.63gを得た。

エチレンジアミン四酢酸塩、ヘキサメタン酸などを、防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、ソルビン酸塩、塩化ベンザルコニウム、エタノールなどを挙げることできる。増粘剤としては、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。またそのほかに美白剤を加えることもできる。これらの皮膚外用又は皮膚化粧用組成成分は、必要により適宜組み合わせる用いることができる。

【0016】そして、本発明の皮膚化粧料は、前記の皮膚外用又は皮膚化粧用組成成分に、前記したcAMP誘導体を有効成分として含有させて、化粧水、クリーム、乳液、パック剤、軟膏などの製品形態とすることができる。

【0017】本発明の皮膚化粧料は、前記の各種組成成分に、前記一般式(2)で表されるcAMP誘導体の1種または2種以上を、組成物中に0.0001~5W/W%（以下単に%と略す）、好ましくは0.001~3%含有させるのが望ましい。また、該皮膚化粧料の投与は、必要な皮膚の部位に1日1回乃至数回塗布するのが好ましい。

【0018】

【実施例】次に、実験例及び実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるものではない。なお、各実施例中の組成成分量の単位は、W/W%である。

【0019】実験例

＜薬理試験＞ 培養線維芽細胞コラーゲン生成促進作用能試験

培養ヒト線維芽細胞を10%牛胎児血清(Fetal calf serum)含有Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)で継代培養し、第5-7継代した細胞を実験に供し、デッシュに5000個の細胞を接種して培養し、コンフルエントになったものを用いた。前記の線維芽細胞に、本発明に用いる有効成分(10<sup>-5</sup>モル)を、また比較例として、前記と同モルのN<sup>6</sup>, 2'-O-ジブチルcAMPNa（以下DBcAMPと略す）を加え、さらにまた、前記の線維芽細胞にcAMP誘導体を加えないものをコントロールとして、それら無血清のDMEM中で37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で24時間培養した



後、トリス緩衝液にて細胞蛋白質を抽出した。次いで、前記の細胞蛋白質をペプシンで消化後、2%ソジウムドデシルサルファイト(SDS)を含むトリス緩衝液に溶解して蛋白量をLowryらの方法で測定した。各レーン同じ量の蛋白質を6%SDSポリアクリルアミドゲルに流して蛋白を分離した。その後、蛋白質をニトロセルロース膜に転写して、1型コラーゲンに対する抗体(ウサギ抗ヒト型コラーゲン抗体)を一次抗体としてウエスタンブロッティングを行った。得られた結果をスキャナーにてコンピューターに取り込み画像解析プログラム(NIH IMAGE)を用い、コラーゲン量の解析をした。

【0020】本発明に用いる有効成分が培養線維芽細胞のコラーゲン生成促進に及ぼす活性(コントロールを100としたときの相対活性)の一例を図1に示す。なお、図1中のContはコントロール、C3はN<sup>6</sup>-プロピルcAMP、C5はN<sup>6</sup>-ペンチルcAMP、C7はN<sup>6</sup>-ヘプチルcAMP、diC4はN<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-ジブ

表1

組成成分	本発明品1	本発明品2	本発明品3	本発明品4	比較品1	比較品2
1. ワセリン	25	25	25	25	25	25
2. ステアリルアルコール	20	20	20	20	20	20
3. プロピレングリコール	12	12	12	12	12	12
4. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	4	4	4	4	4	4
5. グリセリンモノステアリン酸エステル	1	1	1	1	1	1
6. エチルパラベン	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
7. N <sup>6</sup> -ペンチルcAMPNa	2	—	—	—	—	—
8. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -ジエチルcAMPNa	—	2	—	—	—	—
9. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -ジブチルcAMPNa	—	—	2	—	—	—
10. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -エチル, ブチルcAMPNa	—	—	—	2	—	—
11. N <sup>6</sup> , 2'-O-ジブチルcAMPNa	—	—	—	—	2	—
12. 香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
13. 精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余

チルcAMPを、そしてDBはN<sup>6</sup>, 2'-O-ジブチルcAMP(比較例)を表す。

【0021】図1より、10<sup>-5</sup>モルにおいて、比較例であるDBcAMPにはコラーゲン産生促進作用が殆ど見られなかったのに対し、N<sup>6</sup>-プロピルcAMP、N<sup>6</sup>-ペンチルcAMP、N<sup>6</sup>-ヘプチルcAMP、N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-ジブチルcAMPは、培養ヒト線維芽細胞のコラーゲン生成促進能が、コントロールのそれぞれ1.7倍、2.2倍、1.4倍、1.4倍であった。このことから、本発明に用いる有効成分は、優れたコラーゲン生成活性を有することがわかり、したがって皮膚の老化によるしわの改善、予防及び肌荒れ防止に有効である。

#### 【0022】実施例1

(皮膚状態の改善効果試験) まず、表1に示した組成成分で、本発明品1、2、3、4及び比較例1、2の各皮膚化粧料(軟膏)を調製した。

#### 【0023】

##### 【表1】

【0024】次いで、一群5匹の8週齢のヘアレスマ

ウスの背中に3%酢酸溶液を塗布し、肌荒れ状態を作

り、その後マウスの背中に、前記した軟膏を1日1回塗布し、肌荒れの改善状態を肉眼観察で評価し、元の皮膚状態に戻るのに要した平均日数を比較した。その結果を表2に示す。また、前記の各軟膏を一ヶ月間室温保存し

てcAMP誘導体の残存率(%)を高速液体クロマトグラフィ法で測定した。その結果を表3に示す。

【0025】

【表2】

表2

区分	元の皮膚の状態に戻るまでの平均日数(日)
本発明品1	4.0
本発明品2	4.3
本発明品3	4.4
本発明品4	4.6
比較品1	5.0
比較品2	6.0

【0026】

【表3】

表3

区分	残存率(%)
本発明品1	99.7
本発明品2	99.4
本発明品3	99.1
本発明品4	99.5
比較品1	74.5

1)又は前記cAMPを含有しない軟膏(比較品2)に比べ、いずれも短い日数で、荒れた皮膚を改善するという優れた効果を有することがわかる。また表3に示すごとく、一ヶ月間の室温保存において、本発明品の有効成分は、比較品1及び比較品2と比べて、いずれも極めて高い残存率が認められ、このことから、本発明品は室温における長期間の保存にも安定で、その効果が持続することがわかる。なお、前記の一ヶ月間の室温保存した各軟膏のにおいを調べたところ、比較品1が分解による不快臭を発するのに対し、本発明品はいずれも全く不快臭を感じなかった。

【0028】実施例2(美肌効果試験)

表4に示した組成成分で、N<sup>6</sup>-ペンチルcAMPNaを有効成分として含有する本発明品の皮膚化粧料(軟膏)を、またN<sup>6</sup>-ペンチルcAMPNaの代わりに水を用いる以外は本発明品と同様の組成成分の比較品の軟膏を調製した。

【0029】

【表4】

【0027】表2より、N<sup>6</sup>-ペンチルcAMPNa(本発明品1)、N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-ジブチルcAMPNa(本発明品2)、N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-ジエチルcAMPNa(本発明品3)、N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-エチル, ブチルcAMPNa(本発明品4)を有効成分として含有させた皮膚化粧用の軟膏は、N<sup>6</sup>, 2'-O-ジブチリルcAMPNa(比較品

(軟膏)

表 4

組成成分	本発明品	比較品
1. ワセリン	25	25
2. ステアリルアルコール	25	25
3. グリセリン	12	12
4. ラウリル硫酸ナトリウム	1	1
5. パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.1	0.1
6. パラヒドロキシ安息香酸ブチル	0.1	0.1
7. N <sup>*</sup> -ベンチルcAMPNa	1	—
8. 香料	適量	適量
9. 精製水	残余	残余

【0030】乾燥肌のパネラー10人(35～45歳)を対象として、前記の本発明品の軟膏を右足に、また前記比較品の軟膏を左足に、それぞれ1日2回(朝、夕各約50mg/回)約100mgを塗布した。4週間連続使用した後、CORNEOMETER CM820P C; Courage + khazaka(株)モリテックス社販売)を用いて、塗布部と非塗布部の皮膚の水分量(湿潤性)をそれぞれの足について測定し、それぞれの非塗布部の水分を100として、本発明品及び比較品の塗布部の皮膚相対水分量を求めた。

【0031】その結果、本発明品及び比較品の前記相対水分量の平均値は、それぞれ117.5%、107.5%であり、本発明の軟膏は、皮膚水分を増加させ、皮膚

の潤いを付与することがわかる。また4週間連続使用した後、各パネラーに左右いずれの足の塗布部が滑らかさ(平滑性)に優れているかを評価してもらい比較した。その結果、本発明品が良いと評価した人が10名、比較品が良いとした人が0名であった。上記結果より、本発明の軟膏は、皮膚に潤いや平滑性を付与するという美肌効果に優れていることが分かる。

【0032】実施例3(乳液の調製)

表5に示す組成成分の皮膚化粧料(乳液)を以下のごとくして調製した。

【0033】

【表5】

(乳液)

表 5

組成成分	重量%
1. ステアリン酸	2. 5
2. セチルアルコール	1. 5
3. ワセリン	5. 0
4. 流動パラフィン	10. 0
5. ポリオキシエチレン(10)モノ オレイン酸エステル	2. 0
6. トリエタノールアミン	1. 0
7. プロピレングリコール	5. 0
8. N <sup>ε</sup> -ヘキシルcAMPNa	0. 3
9. エチルバラベン	0. 3
10. 香料	適量
11. 精製水	残余

【0034】すなわち、先ず表5中の組成成分11に6、7、8を加え、加熱して70℃に保つ（水相部）。次いで10を除く上記以外の成分を混合し、加熱溶解して70℃に保つ（油相部）。油相部に水相部を攪拌しながら徐々に加え、ホモミキサーにて均一に乳化する。その後よく攪拌しながら、途中で成分10を加え30℃ま

で冷却し、本発明の乳液を得た。

【0035】実施例4（クリーム調製）  
表6に示す組成成分の皮膚化粧料（クリーム）を以下のごとくして調製した。

【0036】

【表6】

(クリーム)

表 6

組成成分	本発明品 1	本発明品 2	本発明品 3
1. ステアリルアルコール	7. 0	7. 0	7. 0
2. ステアリン酸	2. 0	2. 0	2. 0
3. スクワラン	7. 0	7. 0	7. 0
4. 2-オクチルドデシルアルコール	6. 0	6. 0	6. 0
5. ポリオキシエチレン (25) セチル アルコールエーテル	3. 0	3. 0	3. 0
6. グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0	2. 0	2. 0
7. プロピレングリコール	5. 0	5. 0	5. 0
8. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -ジエチル c AMPNa	0. 1	—	—
9. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -ジブチル c AMPNa	—	0. 1	—
10. N <sup>6</sup> , N <sup>6</sup> -エチル, ブチル- c AMPNa	—	—	0. 1
11. 香料	適量	適量	適量
12. アスコルビン酸	0. 05	0. 05	0. 05
13. エチルパラベン	0. 3	0. 3	0. 3
14. 精製水	残余	残余	残余

【0037】すなわち、先ず表 6 中の組成成分 1 4 に 7、8 を加え、加熱して 70℃ に保つ（水相部）。11 を除く上記以外の成分を加熱融解して 70℃ に保つ（油相部）。水相部に油相部を加えて予備乳化を行い、ホモミキサーで均一にした後、攪拌しながら 11 を加え、30℃ に冷却して本発明品 1 のクリームを得た。また、組成成分 8 の代わりに 9 又は 10 を用いる以外は前記と同

様にして本発明品 2 及び本発明品 3 を調製し、本発明のクリームを得た。

#### 【0038】実施例 5（化粧水の調製）

表 7 に示す組成成分の皮膚化粧料（化粧水）を以下のごとくして調製した。

#### 【0039】

【表 7】

(化粧水)

表 7

組成成分	本発明品 1	本発明品 2
1. 95%エタノール	15.0	15.0
2. ポリオキシエチレン(25) 硬化ヒマシ油エーテル	2.0	2.0
3. エチルバラベン	0.3	0.3
4. N <sup>5</sup> -プロピルcAMPNa	0.1	—
5. N <sup>6</sup> -ヘプチルcAMPNa	—	0.1
6. グリセリン	5.0	5.0
7. ヘキサメタリン酸Na	適量	適量
8. 香料	適量	適量
9. 精製水	残余	残余

【0040】表7中の組成成分1、2、3、4、6、7、を9の一部と混合して均一とし、これに8を添加混合した後、残りの9を加えて混合し、全量を100%とした本発明品1の化粧水を得た。また、組成成分4に代えて5を用いる以外は前記と同様にして、本発明品2の化粧水を得た。

【0041】

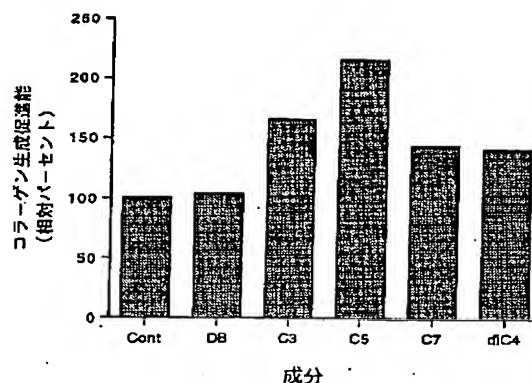
【発明の効果】本発明の有効成分を含有させた、例えば化粧水、クリーム、乳液、パック剤、軟膏などの皮膚化粧料は、優れたコラーゲン生成促進作用を有し、皮膚細胞を賦活するので、皮膚の老化による小じわ及び太陽光

線などによる肌荒れの防止、改善あるいは皮膚の潤いや平滑性の付与などの優れた美肌効果を有する。さらに、本発明の皮膚化粧料の有効成分である前記一般式(2)で表されるcAMP誘導体は、安定性に優れており、室温における保存又は使用の際にも不快な臭いを発しないので、極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に用いる有効成分が培養線維芽細胞のコラーゲン生成促進に及ぼす活性(コントロールを100としたときの相対活性)の一例を示すグラフ。(成分の濃度は $10^{-5}$ モル)

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**